中医药治疗重症肌无力随机对照试验结局指标选用现状研究

10.12114/j.issn.1007-9572.2022.0738

彭思扬，李少红，田煜坤，孟令昊，方瑞英，朱文增*

基金项目：中国中医科学院科技创新工程：基于真实世界探讨益气温阳法治疗重症肌无力的病例注册登记研究（项目编号：CI2021A01309）

1.100053 北京市 中国中医科学院广安门医院针灸科

*通讯作者：朱文增，主任医师，教授；E-mail：zhuwenzeng@gamyy.cn

【摘要】 背景 中药和针刺等中医药疗法在重症肌无力的治疗中广泛应用，但缺乏高质量的循证医学证据验证其有效性和安全性，原因之一是试验设计中缺乏公认统一的结局指标，进而导致在开展 meta 分析等二次研究时由于指标不同而无法合并数据。构建中医药治疗重症肌无力的核心结局指标集有助于临床研究设计与高质量循证证据积累。**目的** 描述中医药治疗重症肌无力随机对照试验结局指标选用现状，分析存在的问题并提出建议，推动构建中医药核心结局指标集。**方法** 全面检索中英文数据库，筛选中医药治疗重症肌无力的随机对照试验，提取结局指标信息，分类并统计频次，划分指标域，分析存在的问题并提出相应建议。**结果** 检索 8 大数据库，共纳入文献 186 篇，各项结局指标累计使用 724 次，分为 7 个大类：重症肌无力严重程度量表、重症肌无力生活质量量表、中医证候积分、安全性指标、血生化指标、肌力变化、其他。存在结局指标主次区分不明确、缺少国际公认指标、安全性不够重视、结局指标数量与评价时间点差异大、评价存在偏倚、未纳入卫生经济学评价、中医疗效评价标准不规范等问题。**结论** 根据存在的问题，提出推动构建中医药治疗重症肌无力临床研究核心结局指标集、选择国际公认的结局指标与安全性指标并明确主次、选择合适的治疗周期与评价时间点、临床研究注册、实施盲法、规范报告等具体建议。

【关键词】 重症肌无力；结局指标；随机对照试验；中医药；核心指标集

【中图分类号】R746.1

Current Status of the Selection of Outcomes in Randomized Controlled Trials of Traditional Chinese Medicine in the Treatment of Myasthenia Gravis

Siyang Peng，Shaohong Li，Weiqian Chang，Yukun Tian，Wenzeng Zhu

1. Department of Acupuncture，Guang'anmen Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China

**Corresponding author：Wenzeng Zhu, Chief physician，Professor; E-mail：zhuwenzeng@gamyy.cn*

【Abstract】Background Chinese herbal medicine and acupuncture are widely used in the treatment of myasthenia gravis, but there is a lack of high-quality evidence to verify its effectiveness and safety. One of the reasons is the lack of recognized and unified outcome indicators in the trial design, which leads to the inability to combine data in secondary studies such as meta-analysis. The construction of the core outcome set of traditional Chinese medicine for myasthenia gravis is conducive to the design of clinical research and the accumulation of high-quality evidence. **Objective** To describe the current situation of outcome selection in randomized controlled trials of traditional Chinese medicine in the treatment of myasthenia gravis, analyze the existing problems and put forward suggestions. **Methods** Comprehensively search the Chinese and English databases, screen the randomized controlled trials of traditional Chinese medicine in the treatment of myasthenia gravis, extract the outcome information, classify and count the frequency, divide the index domain, analyze the selection characteristics and existing problems, and put forward suggestions. **Results** Eight databases were searched and 186 literatures were included. The outcomes were used for 724 times in total, which were divided into seven categories: myasthenia gravis severity scale, myasthenia gravis quality of life scale, TCM syndrome score, safety index, blood biochemical index, muscle strength change and others. There are some problems in outcome selection, such as unclear primary and secondary distinction, lack of internationally recognized outcomes, insufficient attention to safety, large difference between quantity and evaluation time point, bias in evaluation, not included in health economics evaluation, non-standard evaluation standard of curative effect and so on. **Conclusion** According to the existing problems, specific suggestions were put forward as follow: promote the construction of the core outcome set of clinical research on the treatment of myasthenia gravis with traditional Chinese medicine, select internationally recognized primary and secondary outcomes, select appropriate treatment duration and evaluation time points, register clinical trials, use blind method, and standardized report writing.

【Key words】 Myasthenia gravis；Outcome；Randomized controlled trial；Traditional Chinese medicine；Core outcome

set

重症肌无力（myasthenia gravis，MG）是一种神经-肌肉接头传递功能障碍的获得性自身免疫性疾病[1]。中国MG发病率约为6.8/100万[2]。已有随机对照试验（randomized controlled trial，RCT）与meta分析结果表明，中药和针刺等中医药疗法可能在缓解MG患者临床症状、改善生活质量方面存在益处[3, 4]，但尚缺乏高质量的循证医学证据验证其有效性和安全性[5]。原因之一是临床试验设计中缺乏公认统一的结局指标，限制了研究结论的推广，且导致在开展meta分析等二次研究时由于结局指标不同而无法合并数据[6]。

本文通过全面检索中医药治疗MG的RCT，描述相关结局指标选用情况，构建中医药治疗MG的结局指标池和指标域，分析存在的问题并提出相应建议，以推动构建中医药治疗MG的核心结局指标集（core outcome set，COS），为临床试验设计中结局指标的选用与高质量循证证据的获得提供基础[7]。

1 资料与方法

1.1 文献纳入标准

(1)研究对象：MG患者；(2)评价中医药疗法临床疗效的RCT，不受语种限制；(3)治疗措施包括中药、针刺、艾灸、推拿、拔罐、刮痧、导引、气功及其他基于中医药理论的治疗方法，单用或联合西药者均纳入；(4)期刊文献、学位论文、会议论文均纳入。

1.2 文献排除标准

(1)仅以探索中医药作用机制为研究目的的文献；(2)关键信息缺失、重复发表的文献。

1.3 检索策略

中文数据库采用主题词、关键词、摘要和篇名相结合的方式进行检索，检索词包括“重症肌无力”、“痿证”、“痿症”、“痿病”、“肌无力”、“中医”、“中药”、“针刺”、“针灸”、“艾灸”、“拔罐”等，检索的中文数据库包括中国知网（CNKI）、维普（VIP）、万方（WanFang）和中国生物医学文献服务系统（CBM）。英文数据库采用主题词与自由词相结合的方法，检索词包括“Myasthenia Gravis”、“Acupuncture”、“Medicine, Chinese Traditional”等，检索的英文数据库包括PubMed、Cochrane Library、Embase、Web of Science。检索时间从各数据库建库至2022年4月。将各数据库检索到的所有文献导入NoteExpress V3.5.0.9054文献管理软件，运用查重功能删除重复文献。2位研究者根据纳排标准，独立阅读文献标题及摘要，保留可能符合要求的文献，最后阅读全文，纳入符合要求的文献。

1.4 资料提取

使用Excel 2019提取资料，提取的内容包括：文献标题、作者、发表年度、收录期刊、随机方法、盲法、干预措施与周期、主要与次要结局指标、疗效评价标准、随访时间节点及脱落情况等。

1.5 统计结局指标频次，划分指标域

统计中医药治疗MG的RCT各项结局指标选用频次，并对结局指标进行分类。参考《中医药临床试验核心指标集研制技术规范》[8]，依据指标的功能属性归纳入7个指标域：中医病证、症状/体征、理化检测与检查、生活质量、远期预后、经济学评估和安全性事件。

1.6 讨论中医药治疗MG的RCT中结局指标选用存在的问题，提出相应的建议。

2 结果

2.1 文献检索结果

检索8大中英文数据库，根据纳排标准，本研究共纳入186篇文献，其中期刊论文149篇，毕业论文32篇，会议论文5篇。

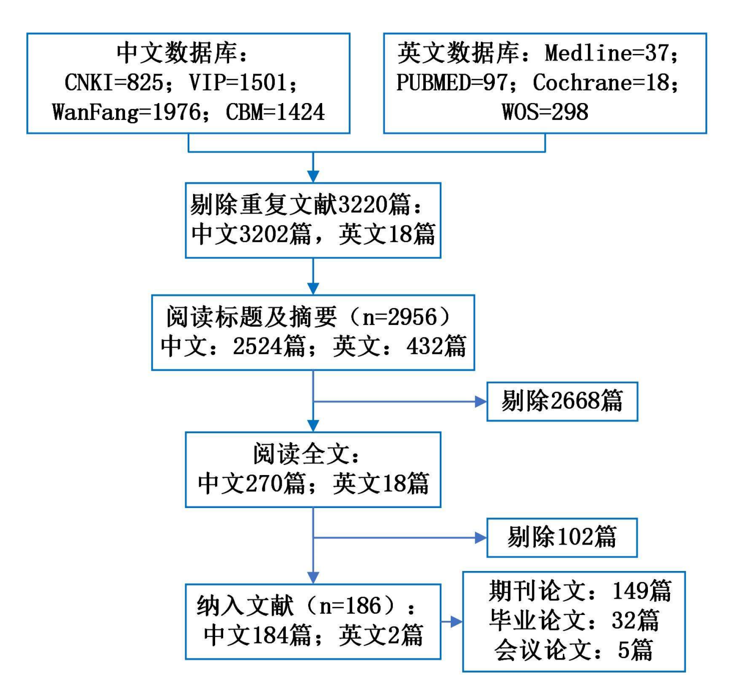


图 1 中医药治疗重症肌无力随机对照试验结局指标文献筛选流程

Figure1 Flowchart of screening RCTs about traditional Chinese medicine for myasthenia gravis

2.2 纳入文献基本特征

中医药干预 MG 的 RCT 最早发表于 1992 年，近年来相关文献发表数量呈增长趋势。纳入的所有 RCT 中治疗周期从 1 周至 208 周（4 年）不等，其中选择 4 周至 16 周为治疗周期的 RCT 所占比例最多（60.75%），18 篇文献未报告治疗周期（9.68%）。所有研究中，以选用 3 次随访为最多（83.33%），其中 8 篇文献未报告随访次数（4.30%）。12 篇文献报告了对受试者与试验人员实施盲法（6.45%），174 篇未报告是否设盲（93.55%）。单篇研究最少选用 1 项、最多选用 12 项结局指标，大部分研究选择 1 至 6 项结局指标（85.48%）。

表 1 中医药治疗重症肌无力随机对照试验基本特征

Table1 Basic characteristics of randomized controlled trials of myasthenia gravis treated with traditional Chinese Medicine

项目	组别	频次	频率/%	项目	组别	频次	频率/%
发表年份（年）	[1992，1996]	4	2.15	治疗周期（周）	[1，4)	12	6.45
	[1997，2001]	4	2.15		[4，8)	36	19.35
	[2002，2006]	22	11.83		[8，12)	30	16.13
	[2007，2011]	31	16.67		[12，16)	47	25.27
	[2012，2016]	58	31.18		[16，24)	2	1.08
	[2017，2021]	67	36.02		[24，32)	25	13.44
随访次数（次）	2	1	0.54		[32，40)	4	2.15
	3	155	83.33		[40，48)	0	0.00
	4	16	8.60		[48，52)	3	1.61
	5	3	1.61		[52，60)	2	1.08
	6	2	1.08		[60，208]	7	3.76
	7	1	0.54		未报告	18	9.68
	未报告	8	4.30	单篇 RCT 结局指标数（个）	[1，3]	110	59.14
盲法	受试者与试验人员设盲	12	6.45		[4，6]	49	26.34
	未报告	174	93.55		[7，9]	20	10.75
					[10，12]	7	3.76

2.3 结局指标频次统计与指标域

纳入的 186 篇文献中，各项结局指标共计选用 724 次，单篇 RCT 最多选用用 12 项，最少选用 1 项。为便于统计与分析，全部结局指标大致可分为 7 个大类：(1)重症肌无力严重程度量表：133 次；(2)重症肌无力生活质量量

表：20 次；(3)中医证候积分：70 次；(4)安全性指标：66 次；(5)血生化指标：224 次；(6)肌力变化：3 次；(7)其他：208 次。各结局指标详细分类与选用频次情况见表 2。指标域见图 2。

表 2 中医药治疗重症肌无力随机对照试验结局指标分类及使用频次

Table2 Classification and frequency of outcomes used in randomized controlled trials of myasthenia gravis treated with traditional Chinese Medicine

指标分类	具体指标名称	频次
重症肌无力严重程度量表	重症肌无力绝对和相对评分法（MG-ARS）	104
	重症肌无力定量评分（QMG）	23
	重症肌无力复合量表（MGC）	3
	肌无力疲劳程度评分（MWSS）	1
	徒手肌力量表（MMT）	1
	急性生理与慢性健康评分（APACHE II 评分）	1
重症肌无力生活质量量表	Busch 生活质量量表	7
	重症肌无力生活能力量表（MG-ADL）	5
	SF-36 生活质量量表	3
	重症肌无力生活质量量表（MG-QOL）	3
	重症肌无力报告结局量表（MG-PRO）	2
中医证候积分	—	70
安全性指标	—	66
血生化指标		
神经免疫学抗体	乙酰胆碱受体抗体（AChR-Ab）	28
	肌联蛋白抗体（Titin-Ab）	1
	骨骼肌酪氨酸激酶抗体（MuSK-Ab）	1
T 细胞亚群	CD4+	16
	CD4+/CD8+	16
	CD8+	14
	CD3+	11
	T 调节细胞（Treg）	6
	T 辅助细胞 17（Th17）	4
	T 淋巴细胞转化率	2
	T 辅助细胞 1（Th1）	1
	T 辅助细胞 2（Th2）	1
	细胞毒性 T 细胞/抑制 T 细胞（Tc/Ts）	1
	CD19+	1
细胞因子	白介素-6（IL-6）	8
	干扰素-γ（INF-γ）	7
	肿瘤坏死因子-α（TNF-α）	6
	白介素-4（IL-4）	5
	可溶性白介素-2 受体（sIL-2R）	4
	白介素-17（IL-17）	3
	白介素-18（IL-18）	3
	B 细胞刺激因子受体（BAFF-R）	2
	白介素-8（IL-8）	1
	转化生长因子-β（TGF-β）	1
	可溶性白介素-6 受体（sIL-6R）	1
	白介素-21（IL-21）	1
	白介素-1β（IL-1β）	1

	B 细胞刺激因子（BAFF）	1
补体与免疫蛋白	IgM	14
	IgA	14
	补体 C3	12
	IgG	12
	补体 C4	9
	IgG1	2
	IgE	2
	IgG3	2
	IgG2	1
	IgG4	1
其他	自然杀伤细胞（NK 细胞）	2
	程序性死亡蛋白-1 及其配体（PD-1/PD-L1）	1
	白细胞计数	1
	血小板计数	1
	血液 PH 值	1
	氧合指数	1
	低密度脂蛋白受体相关蛋白 4（LRP4）	1
肌力变化	肌力评级	2
	握力值测量	1
其他指标	有效率	175
	复发率	11
	西药减停量	7
	重复神经电刺激衰减率（RNS）	7
	颈总动脉、颈内动脉、颈外动脉血流速度	2
	呼吸机脱机率	1
	浅快呼吸指数（RSBI）	1
	6 分钟步行试验（6MWT）	1
	肌无力危象发生率	1
	机械通气时长	1
	并发症	1

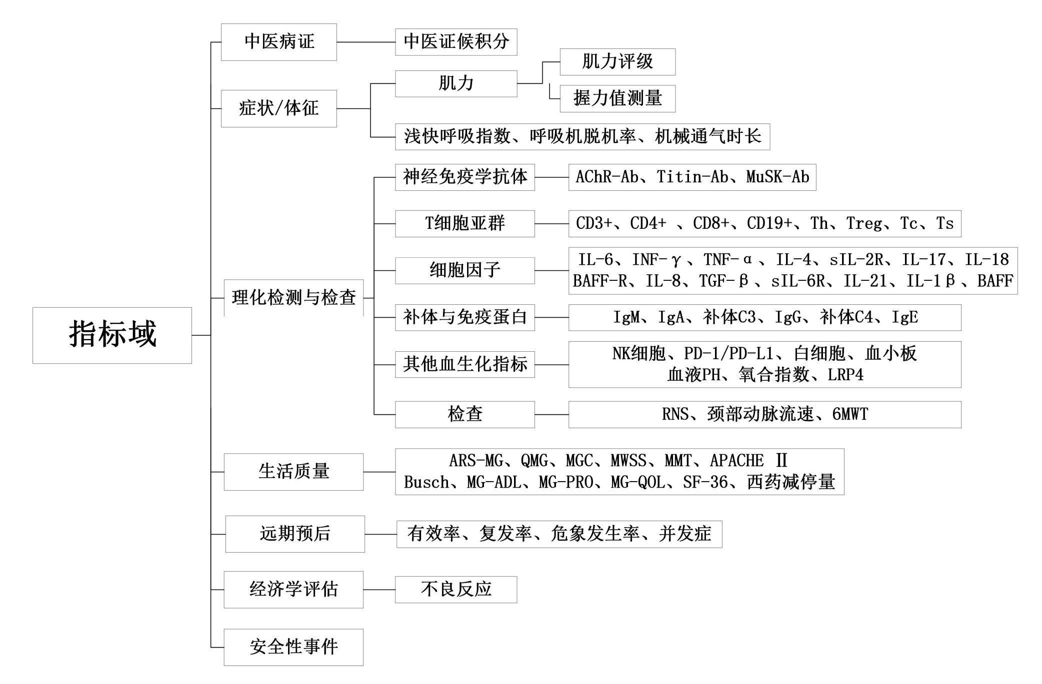


图 2 中医药治疗重症肌无力随机对照试验指标域

Figure2 Outcome domain of RCT of myasthenia gravis treated with traditional Chinese medicine

3 讨论

3.1 中医药治疗 MG 的 RCT 结局指标选用特点

通过筛选中医药治疗 MG 的 RCT，统计其结局指标与疗效评价标准选用情况，可归纳如下特点：结局指标以 MG 量表和有效率为主要形式；重视从免疫稳态、细胞因子与炎症等角度，探索中医药作用机制；中医证候积分体现了中医临床研究特色；重视中医药安全性评价。

3.2 中医药治疗 MG 的 RCT 结局指标存在的问题

3.2.1 结局指标主次区分不明确

主要结局指标是指能够反映临床试验目的、与临床终点结局关系最密切的疗效指标，通常具有易于量化、客观性强、重复性高的特点，且应是相关领域已有公认标准的指标[9]。临床试验需要确定一到两个主要结局指标，作为估算样本量、明确统计方法、解释试验结果和评价疗效的基础[10]。此外，一般还需确定次要疗效指标，作为主要试验目的的辅助支持。纳入的 186 篇 RCT 中，仅有 2 篇（2/186，1.08%）文献明确了主要结局指标与次要结局指标[11,12]，反映了中医药临床试验设计中结局指标设定的不规范。

3.2.2 缺少国际公认的结局指标

结局指标的选择，尤其是主要结局指标，应当是相关领域公认的指标。用非国际公认的结局指标来观测和评价中医药疗法的有效性，必然影响研究结果和结论的认可度。纳入的 186 篇 RCT 中，有 104 篇（104/186，55.91%）选用了 MG-ARS 作为结局指标。MG-ARS 由我国著名神经免疫学家许贤豪教授首次提出，经改良后在中国广泛应用，能评价 MG 疾病严重程度和治疗后的改善程度，但并未在国际上广泛使用[13]，相较而言，MG-ADL、QMG、MG-QOL、MGC 等在国际上的认可度和选用率更高[14]。

3.2.3 安全性评价值得进一步重视

任何一种干预措施，安全性评价与疗效评价同样重要[15]，尤其对于中药复方制剂，成分复杂，不良反应不够明确，进行规范的安全性评价是提高中医药认可度和帮助临床决策的基础[16]。纳入的 186 篇 RCT 中，仅 66 篇（66/186，35.48%）明确评价了中医药疗法的安全性。中药临床试验中，应根据干预与随访周期，动态监测受试者生命体征、血常规、尿常规、肝肾功能、心电图等指标，详细记录不良事件、处理与转归情况[17]。对于针刺、拔罐等中医特色物理治疗，除关注安全性指标外，应详细记录皮损、出血、晕针、滞针、感染等相关不良反应[18]。

3.2.4 结局指标数量与评价时间点差异大

纳入的所有 RCT 中，单项研究选用的结局指标数量从 1 项至 12 项不等，差异较大。结局指标过少，则研究的丰富度与深度不够，结局指标过多，则存在人力与经费的消耗问题。结局指标数量的选择缺少参考标准，需要根据研究目的、研究周期和经费等多方面因素综合决定。

纳入文献中选定的治疗周期从 1 周到 208 周不等，随访评价次数也从 2 次到 7 次不等，治疗周期与随访频次的选择同样无可参照标准[19]。治疗周期短、随访次数少，能节省人力资源与研究经费，保证良好的受试者依从性，但

无法评价中医药远期疗效与安全性，尤其对于MG这种易于波动和复发且需要长期治疗的慢性神经免疫性疾病来说，较长周期的监测与随访是必要的。相反则会带来资源消耗问题，并且当 MG 患者经过一段时间治疗达到相对稳定，即最小临床状态（minimal manifestation status，MMS）后[20]，继续干预不一定能带来明显的临床改善，对稳定后的 MG 患者进行长期随访与疗效评价是不合适的。

由于 MG 的易波动性特点，药物、饮食、劳累、情绪等因素都能在短时间对患者骨骼肌无力症状产生较大影响。如果在受试者服用对症治疗药物溴吡斯的明后 4-6 小时内，即在药物作用时间窗内，或是饱食后、休息后进行随访评估，则很有可能获得较好的结果。故对于 MG 受试者的随访，应明确并统一具体的时间点和注意事项，如是否服用药物、空腹或是饭后等，以排除上述因素对疗效评价的影响。纳入的所有研究均未提及受试者随访评估的具体时间与要求，存在相应因素对结局指标评价结果的影响。

3.2.5 结局指标评价存在偏倚风险

研究的偏倚风险越低，则其研究结果的可靠性越高。在结局指标评价时使用盲法，尤其在评价主观性指标时，如中医证候积分、MG-QOL 等，可尽量避免安慰剂效应对试验结果的影响。中医药治疗 MG 的 RCT 中，仅 12 篇（12/186，6.45%）明确提及对受试者及试验人员使用盲法，所有研究均未提及是否对结果分析人员实施盲法，存在相应的偏倚风险[16]。数据完整性与选择性报告上，所有 RCT 均未提供临床注册信息，无法得知偏倚风险[21]。

3.2.6 结局指标未纳入卫生经济学评价

治疗过程中的经济因素越来越受到重视，近年流行病学专家推荐将卫生经济学因素纳入临床研究分析[10]。由于 MG 患者需要长期甚至终身服药，不论是中药或是西药，都会给患者个人和国家医疗体系带来经济负担。对中医药疗法进行经济-效益评价，并与现在使用的标准西医治疗进行相关比较，对于 MG 患者根据自身情况选择治疗是有帮助的。纳入的 186 篇 RCT 均未进行卫生经济学评价，可能与相关评价结局指标不完善有关[22]。

3.2.7 中医疗效评价指标不规范，过度使用有效率

纳入的 186 篇 RCT 中，有 70 篇（70/186，37.63%）采用了中医证候疗效指标，体现了中医药临床研究的特色，但各研究选择的主证、次证、评分数值和指标的组合差异性较大，无统一规范的标准。有 175 篇文章（175/186，94.1%）使用“有效率”作为结局指标，有效率是一种综合性指标，多依据中医证候积分、量表评分变化率划分疗效等级并计算总有效率。其含义不明确，使结果解释变得复杂[23]，一般不建议使用含义不明确的“有效率”。

3.3 建议

3.3.1 推进核心结局指标集的构建

COS 是指得到业界公认的临床结局、结局指标的最小集合，即在某种健康状态下，推荐所有临床试验应该测量和报告“什么样”的结局[24]。构建 COS 可以规范化、标准化临床研究结局指标，减少发表偏倚或选择性报告，用于不同治疗横向比较及不同研究纵向的 Meta 分析[25]。自从 COS 的概念引入中国以来，构建中医临床研究核心指标集（core outcome set of effectiveness trials of traditional Chinese medicine，COS-TCM）的讨论与实践不断增多[23]，但目前尚无中医药治疗 MG 的 COS。按照国际公认的规范程序[26, 27]，以循证医学专家为主导构建与完善，临床研究者参与并实践，建立中医药治疗 MG 的 COS-TCM。

3.3.2 选择国际公认的结局指标与安全性指标，并明确主次

Jan[28]等统计了 2016 年至 2020 年大型 MG 临床试验中的主要结局指标选用情况，其中 QMG 选用频次最高， MG-ADL 次之。主要结局指标可参考选用 QMG、MG-ADL，次要结局指标中中医证候积分应当选用，根据研究目的不同，可酌情选用 MG-QOL、MG-ARS、MG 相关抗体和血生化指标等其他次要指标。安全性指标应当包括生命体征、血尿便常规、肝肾功能、心电图等。根据选定的结局指标规范地观测和评价中医药疗法的有效性与安全性。此外，课题组可邀请卫生经济学专家，协助进行经济-效益评价。

3.3.3 选择合适的治疗周期与评价时间点

根据研究目的、研究对象与治疗措施特点等因素，综合选择合适的治疗周期与评价时间点[29]。根据纳入文献统计结果，一般治疗周期可选择 4 至 16 周，评价节点可选择 4 至 6 周一次，随访次数选择 3 次。为排除药物、饮食、劳累和情绪波动等因素对 MG 患者肌无力症状的影响，进行结局指标评价建议统一选择在服药后、进食后、无劳累和情绪波动时进行。

3.3.4 临床研究注册，实施盲法，规范报告

根据 RCT 设计的随机、对照、盲法 3 大原则及“PICOS”原则，完善试验设计，并进行临床试验注册，详细说明主要和次要结局指标及随访时间节点。规范实施盲法，对结局指标进行盲法评价，尽量做到研究者、评价者和数据分析者三盲，减少相应的偏倚。根据 CONSORT 声明，对结局指标与安全性指标的评价结果进行规范的报告[30]。

3.4 研究不足

本文未进行纵向时间线上的比对，无法了解不同时间段的结局指标选用特点，亦未能了解中医药治疗MG结局

指标选择的发展趋势。本研究仅涉及中医药治疗MG的临床试验，未能与西医进行相关研究时结局指标选用情况进行全面比较，未来可进行此类研究，了解中医药临床试验结局指标选择的优势与不足。

作者贡献：李少红、朱文增负责文章的构思及设计，提出主要研究指标及研究目的；田煜坤、孟令昊、方瑞英负责文献筛选与数据统计，绘制表格；彭思扬负责论文起草、初步撰写；彭思扬、朱文增负责文章的质量控制及审校，并对文章整体负责。
利益冲突：本文无利益冲突。

参考文献

[1] Verschuuren J J， Palace J， Murai H， et al. Advances and ongoing research in the treatment of autoimmune neuromuscular junction disorders [J] . The Lancet Neurology，2022，21 (2) ：189-202. DOI: 10.1016/S1474-4422(21)00463-4.
[2] Chen J， Tian D C， Zhang C， et al. Incidence， mortality， and economic burden of myasthenia gravis in China：A nationwide population-based study [J] . Lancet Reg Health West Pac， 2020，5：100063. DOI: 10.1016/j.lanwpc.2020.100063.
[3] Zhu S J， Wang R T， Yu Z Y， et al. Chinese herbal medicine for myasthenia gravis：A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials [J] . Integr Med Res， 2022，11 (2) ：100806. DOI: 10.1016/j.imr.2021.100806.
[4] Zhang X， Ding W， Wang Z， et al. The effectiveness and safety of acupuncture for the treatment of myasthenia gravis：a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J] . Ann Palliat Med， 2019，8 (5) ：576-585. DOI: 10.21037/apm.2019.10.10.
[5] Yang X Q， Liu L， Yang W Y， et al. Efficacy and Safety of the TCM Qi-Supplementing Therapy in Patients with Myasthenia Gravis：A Systematic Review and Meta-Analysis [J] . Evid Based Complement Alternat Med， 2017，2017：6512572. DOI: 10.1155/2017/6512572.
[6] Chen S， Xu M B， Zhou X L， et al. Chinese Herbal Medicine for Myasthenia Gravis： A Systematic Review and Meta-Analysis [J] . Front Pharmacol， 2018，9：969. DOI: 10.3389/fphar.2018.00969.
[7] 冯天笑， 李康健， 于大伟， 等. 中医手法治疗神经根型颈椎病随机对照试验结局指标的现状研究 [J] . 中国全科医学， 2022，25 (20) ：2525-2533. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2022.0001.
Feng T X， Li K J， Yu D W， et al. Choice of Outcomes Used in Randomized Controlled Trials Measuring the Efficacy and Safety of Massage Therapy for Cervical Spondylotic Radiculopathy [J] . Chinese General Practice， 2022，25 (20) ：2525-2533. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2022.0001.
[8] 张明妍， 张俊华， 张伯礼， 等. 中医药临床试验核心指标集研制技术规范 [J] . 中华中医药杂志，2021，36 (2) ：924-928.
Zhang M Y， Zhang J H， Zhang B L， et al. Technical procedures standard for developing core outcome sets for clinical trials of traditional Chinese medicine [J] . China Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy， 2021，36 (2) ：924-928.
[9] 刘炳林. 药物临床试验中疗效指标的选择 [J] . 中国新药杂志， 2017，26 (18) ：2113-2120.
Liu B L. Selection of endpoints for efficacy in clinical trials of new drugs [J] . China Journal of New Drugs， 2017，26 (18) ：2113-2120.
[10] 曾于珍， 陈世耀. 临床研究结局指标选择与样本量估计 [J] . 协和医学杂志， 2018，9 (1) ：87-92. DOI: 10.3969/j.issn.1674-9081.2018.01.016.
Zeng Y Z， Chen S Y. Outcome Measure Selection and Sample Size Estimation for Clinical Research [J] . Medical Journal of Peking Union Medical College Hospital， 2018，9 (1) ：87-92. DOI: 10.3969/j.issn.1674-9081.2018.01.016.
[11] 严玉英. 习练八段锦对重症肌无力ⅡA型患者生存质量的影响 [D] . 广州中医药大学， 2020.
Yan Y Y. Effect of Baduanjin exercise on quality of life in patients with myasthenia gravis type IIA [D] . Guangzhou University of Chinese Medicine， 2020.
[12] 黎健鹏. 背俞穴埋线治疗脾胃虚损型Ⅰ、Ⅱ型重症肌无力疗效观察 [D] . 广州中医药大学， 2020.

Li J P. Clinical Efficacy of Back-shu Acupoint Catgut Embedding in Treatment of Type I and II myasthenia gravis (Spleen-Stomach Deficiency) [D] . Guangzhou University of Chinese Medicine， 2020.
[13] 徐瑶， 黄玲， 陈红， 等. 重症肌无力绝对与相对评分法的改良与评价研究 [J] . 中华神经医学杂志， 2018， 17 （7） ：710-715. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-8925.2018.07.011.
Xu Y， Huang L， Chen H， et al. Evaluation and modification ofclinical absolute and relative scale system for myasthenia gravis [J] . Chinese Journal of Neuromedicine， 2018， 17 （7） ：710-715. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-8925.2018.07.011.
[14] Liu G， Gao B， Yang H， et al. The clinical absolute and relative scoring system—A quantitative scale measuring myasthenia gravis severity and outcome used in the traditional Chinese medicine [J] . Complementary Therapies in Medicine， 2014， 22 （5） ：877-886. DOI: 10.1016/j.ctim.2014.08.003.
[15] 中医药与中西医结合临床研究方法指南 [J] . 中国中西医结合杂志， 2015， 35 （8） ：901-932. DOI: 10.7661/CJIM.2015.08.0901.
Guidelines for Clinical Research Methods of Traditional Chinese Medicine and Integrative Medicine [J] . Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine， 2015， 35 （8） ：901-932. DOI: 10.7661/CJIM.2015.08.0901.
[16] Moher D， Hopewell S， Schulz K F， et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration： updated guidelines for reporting parallel group randomised trials [J] . BMJ， 2010， 340： c869. DOI: 10.1136/bmj.c869.
[17] 李守凤， 刘晓琳， 张译文， 等. 透皮贴剂 I 期临床试验设计考量要点 [J] . 中国临床药理学杂志， 2022， 38 （13） ：1535-1538. DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2022.13.022.
Li S F， Liu X L， Zhang Y W， et al. Key considerations in design of phase Ⅰ clinical trial of transdermal patch [J] . The Chinese Journal of Clinical Pharmacology， 2022， 38 （13） ：1535-1538. DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2022.13.022.
[18] 潘琳钐， 彭拥军. 基于古今针灸标准化差异探讨针灸安全性的发展史 [J] . 针灸临床杂志， 2022， 38 （9） ：1-5. DOI: 10.19917/j.cnki.1005-0779.022163.
Pan L S， Peng Y J. Discussion on Development History of Acupuncture and Moxibustion Safety Based on Difference between Acient and Modern Acupuncture and Moxibustion Standardization [J] . Journal of Clinical Acupuncture and Moxibustion， 2022， 38 （9） ：1-5. DOI: 10.19917/j.cnki.1005-0779.022163.
[19] 杨小英， 张雅静， 冯硕， 等. 中药随机对照试验作为证据利用的影响因素及改进策略 [J] . 中国中西医结合杂志， 2018， 38 （8） ：1002-1005. DOI: 10.7661/j.cjim.20180225.010.
Yang X Y， Zhang Y J， Feng S， et al. Relevant Factors and Improvement Strategies of Randomized Controlled Trials of Chinese Traditional Medicine Are Used as Evidence [J] . Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine， 2018， 38 （8） ：1002-1005. DOI: 10.7661/j.cjim.20180225.010.
[20] Li Y， Yang S， Dong X， et al. Factors affecting minimal manifestation status induction in myasthenia gravis [J] . Ther Adv Neurol Disord， 2022， 15 ：81605688. DOI: 10.1177/17562864221080520.
[21] Clarke M. Standardising outcomes for clinical trials and systematic reviews [J] . Trials， 2007， 8： 39. DOI: 10.1186/1745-6215-8-39.
[22] Robinson R. Cost-effectiveness analysis [J] . BMJ， 1993， 307 （6907） ：793-795. DOI: 10.1136/bmj.307.6907.793.
[23] 于长禾， 孙亚男， 何丽云， 等. 建立中医药临床研究核心结局指标集 [J] . 中华中医药杂志， 2016， 31 （7） ：2526-2529.
Yu C H， Sun Y N， He L Y， et al. Establishment of core outcome sets in the trials of traditional Chinese medicine [J] . China Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy， 2016， 31 （7） ：2526-2529.

[24] 邱瑞瑾， 孙杨， 钟长鸣， 等. 中医核心证候指标集的构建思路［J］. 中国循证医学杂志， 2021，21（11）：1353-1357. DOI: 10.7507/1672-2531.202106083.
Qiu R J， Sun Y， Zhong C M， et al. Methods of developing core traditional Chinese medicine syndromes set［J］. Chinese Journal of Evidence-Based Medicine， 2021，21（11）：1353-1357. DOI: 10.7507/1672-2531.202106083.

[25] Zhang L， Zhang J， Chen J， et al. Clinical research of traditional chinese medicine needs to develop its own system of core outcome sets［J］. Evid Based Complement Alternat Med，2013，2013：202703. DOI: 10.1155/2013/202703.

[26] Kirkham J J， Davis K， Altman D G， et al. Core Outcome Set-STAndards for Development： The COS-STAD recommendations［J］. PLoS Med， 2017，14（11）：e1002447. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002447.

[27] 张冬， 张明妍， 郑文科， 等. 中医药临床试验核心指标集构建及德尔菲法实施规范［J］. 中医杂志，2017，58（1）：20-22. DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2017.01.006.
Zhang D， Zhang M Y， Zheng W K， 等. The Construction of Core Outcome Set of Traditional Chinese Medicine Clinical Trials（COS-TCM） and Implementation Specification of the Delphi Method［J］. Journal of Traditional Chinese Medicine， 2017，58（1）：20-22. DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2017.01.006.

[28] Thomsen J， Andersen H. Outcome Measures in Clinical Trials of Patients With Myasthenia Gravis［J］. Front Neurol， 2020，11：596382. DOI: 10.3389/fneur.2020.596382.

[29] 李慧敏， 杨伟， 章轶立， 等. 中医药治疗绝经后骨质疏松症随机对照试验结局指标的现状分析［J］. 中国中药杂志，2021，46（16）：4274-4286. DOI: 10.19540/j.cnki.cjcmm.20210426.501.
Li H M， Yang W， Zhang Y L， et al. Randomized controlled trial outcome indicators of postmenopausal osteoporosis treated by traditional Chinese medicine［J］. China Journal of Chinese Materia Medica，2021，46（16）：4274-4286. DOI: 10.19540/j.cnki.cjcmm.20210426.501.

[30] Calvert M， Blazeby J， Altman D G， et al. Reporting of patient-reported outcomes in randomized trials： the CONSORT PRO extension［J］. JAMA， 2013，309（8）：814-822. DOI: 10.1001/jama.2013.879.